

# К особенностям патогенеза, клинико-рентгенологической характеристики и лечения туберкулёза у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом

Растворов А.А.<sup>†</sup>, Шарапова И.М.<sup>‡</sup>, Логийко В.С.<sup>§</sup>, Яценко О.В.<sup>§</sup>,  
Булана Т.В.<sup>#</sup>, Маринюк Т.В.<sup>‡</sup>, Грянистая Т.И.<sup>‡</sup>, Ясинский Р.Н.<sup>†</sup>

<sup>†</sup> Запорожский государственный медицинский университет

<sup>‡</sup> КУ Запорожский областной противотуберкулёзный клинический диспансер

<sup>§</sup> КУ Запорожский городской противотуберкулёзный диспансер № 1

<sup>#</sup> КУ Центр СПИДа Запорожского областного совета

## ДО ОСОБЛИВОСТЕЙ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІКО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ І ХВОРИХ НА СНІД

Растворов О.А., Шарапова І.М., Логійко В.С., Яценко О.В., Булана Т.В., Маринюк Т.В., Гряниста Т.І., Ясинський Р.М.

Розглянуто особливості патогенезу, патоморфологічних змін, клінічних і рентгенологічних проявів, структури клінічних форм туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД, принципи й особливості лікування хворих на поєднану патологію. Наведено власні спостереження щодо особливостей туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД, розглянуто випадок активації туберкульозного процесу без явних рентгенологічних ознак, клінічна симптоматика якого була прихована проявами СПІДу.

## ON THE FEATURES OF PATHOGENESIS, CLINICORADIOLOGICAL CHARACTERISTIC AND TREATMENT OF THE TUBERCULOSIS IN HIV-INFECTED/AIDS PATIENTS

Rastvorov O.A., Sharapova I.M., Logiyko V.S., Yatsenko O.V., Bulana T.V., Marinyuk T.V., Gryanista T.I., Yasinskiy R.M.

The features of the pathogenesis, pathomorphological changes, clinical and radiological manifestations, structure of tuberculosis clinical forms in HIV-infected/AIDS patients and also the principles and features of the treatment of patients with the combined pathology are considered. The authors' own observations of the tuberculosis features in HIV-infected/AIDS patients are discussed. The case of the tubercular process activation without obvious radiological signs which clinical symptomatology has been dissembled by the AIDS manifestations is viewed.

**ХІХ-ХХ** века ознаменовались значительными достижениями в медицине, в первую очередь, в борьбе с инфекционными заболеваниями. Однако на рубеже тысячелетий успехи медицины привели не только к выявлению целого ряда новых заболеваний, но и к возникновению «болезней цивилизации», а также к видоизменению давно известных заболеваний, особенно при сочетании нескольких патологических процессов. Особое внимание привлекает сочетание туберкулёза и ВИЧ-инфекции. Развитие туберкулёза у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом является одной из актуальных проблем конца ХХ – нача-

ла ХХІ века [1, 10, 14, 16, 19, 27, 29].

С начала 90-х годов ХХ века во всём мире отмечается увеличение заболеваемости туберкулёзом [27]. Всемирной организацией здравоохранения в 2005 г. было зарегистрировано более 8,8 млн. новых случаев туберкулёза лёгких и более 1,6 млн. смертных случаев от этого заболевания. В Украине с 1991 по 2005 гг. заболеваемость возросла с 31,0 до 84,1 на 100 тыс. населения и только в 2006-2008 гг. отмечается тенденция к её уменьшению [2, 17, 20].

По данным ВОЗ, за два десятилетия после выявления возбудителя и идентификации заболевания, инфицированность ВИЧ и заболевае-

мость СПИДом приобрели масштабы пандемии [25]:

- в 2000 г. количество ВИЧ-инфицированных людей в мире достигало 36,1 млн. человек, а от СПИДа умерло 21,8 млн. человек;

- в 2006 г. в мире зарегистрировано уже 45 млн. ВИЧ-инфицированных.

По количеству ВИЧ-инфицированных Украина занимает 32 место в перечне 50 стран мира с наибольшим распространением ВИЧ-инфекции и первое место в Европе – в 2006 г. официально было зарегистрировано более 87 тыс. ВИЧ-инфицированных и более 12 тыс. больных СПИДом [7, 14, 22]. ВИЧ-инфекция передаётся:

- инъекционным путём – в 50-65 % случаев;
- половым путём – в 25-30 % случаев;
- внутриутробным путём значительно реже – в 10-15 % случаев;

путь передачи инфекции установить не удаётся в 3-5 % случаев [1, 4].

Частое развитие туберкулёза у ВИЧ-инфицированных впервые было отмечено в странах Африки и среди наркоманов США. ВИЧ-инфекция – наиболее мощный из всех известных факторов, повышающих риск развития туберкулёза – ежегодная вероятность заболевания туберкулёзом у ВИЧ-инфицированных составляет 5-10 %, а среди населения в целом – не более 10 % на протяжении всей жизни [1, 5, 21, 27, 29]. В настоящее время туберкулёз является наиболее частой сопутствующей инфекцией у больных с ВИЧ/СПИДом, и именно ВИЧ/СПИД стал одним из факторов нарастания эпидемии туберкулёза в мире [3, 8, 10, 18, 19, 24, 26, 27, 29].

В развитии ВИЧ/СПИД-ассоциированного туберкулёза в развитых и развивающихся странах есть свои особенности. В развивающихся странах низкий жизненный уровень и плохие социальные условия приводят к высокой (более 50-80 %) инфицированности туберкулёзом в популяции. Заражение ВИЧ-инфекцией стимулирует реактивацию старых остаточных посттуберкулёзных изменений и ослабление противотуберкулёзного иммунитета; поэтому даже небольшое распространение ВИЧ-инфекции или СПИДа может значительно ухудшить эпидемиологическую ситуацию по туберкулёзу. В развитых странах с высоким жизненным уровнем у населения отмечается низкая инфицированность туберкулёзом на фоне достаточно хорошей сопротивляемости организма. ВИЧ-инфицирование в этих случаях приводит к понижению клеточного иммунитета, и развитие

туберкулёза преимущественно связано с экзогенным инфицированием [3-5, 24, 27, 29].

По критериям ВОЗ, СПИД в своём развитии проходит несколько стадий [16]:

- **начальная стадия – ВИЧ-инфекции – в виде бессимптомного вирусоносительства;**

- **вторая стадия – СПИД-ассоциированного комплекса, – в основном, это ВИЧ-инфекция, проявляющаяся лимфаденопатией и изменениями лабораторных показателей;**

- **третья стадия – развёрнутого СПИДа – с нарушением Т-клеточного иммунитета, сопутствующими заболеваниями, включая туберкулёз и саркому Капоши.**

Для характеристики течения ВИЧ-инфекции используются два маркера:

- число  $CD4^+$ -лимфоцитов в  $1\text{ мм}^3$  крови;
- концентрация вируса.

У здоровых лиц число  $CD4^+$ -лимфоцитов может достигать 2000 в  $1\text{ мм}^3$  крови. У ВИЧ-инфицированных оно снижается, но может быть выше 500 в  $1\text{ мм}^3$  крови; если способность иммунной системы к борьбе с инфекцией не нарушается, то и состояние больного относительно удовлетворительное. Число  $CD4^+$ -лимфоцитов ниже 200 в  $1\text{ мм}^3$  крови – один из клинических маркеров СПИДа.

«Вирусная нагрузка», определяемая методом полимеразной цепной реакции, от 500 до 30 тыс. РНК-копий/мл соответствует ВИЧ-ассоциированному комплексу, и количество  $CD4^+$ -лимфоцитов составляет 300-900 клеток в  $1\text{ мм}^3$  крови. При концентрации вируса 30-100 тыс. РНК-копий/мл отмечается снижение количества  $CD4^+$ -лимфоцитов, появляются жалобы, отмечается прогрессирование заболевания. А при «вирусной нагрузке» более 100 тыс. РНК-копий/мл количество  $CD4^+$ -лимфоцитов снижается ниже 200 в  $1\text{ мм}^3$ , и выявляется клиническая картина СПИДа.

Туберкулёз и ВИЧ-инфекция – взаимно отягощающие заболевания. Угнетение иммунитета при ВИЧ/СПИД-ассоциированном туберкулёзе приводит к снижению способности формирования каверн и фиброза, способствует прогрессированию активного процесса, генерализации инфекции с повреждением легких, лимфатических желез, других органов и систем. Вследствие нарушений клеточного иммунитета нарушается дифференциация макрофагов и формирование специфической гранулематозной ткани. И если на ранних стадиях инфицирования ВИЧ морфология туберкулезного воспаления

мало изменяется, то в позднем периоде (СПИД) специфические гранулемы не формируются [5, 11, 27].

Значительное повреждение и снижение количества  $CD4^{+}$ -лимфоцитов сопровождается выраженным ослаблением активности альвеолярных макрофагов, усиленным размножением в легких микобактерий туберкулеза (МБТ), что предрасполагает к пробуждению латентной ВИЧ-инфекции. Под влиянием ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом увеличивается продукция интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-8), изменяется весь профиль секреции цитокинов, что указывает на нарушение регуляции их продукции, независимо от количества  $CD4^{+}$ - и  $CD8^{+}$ -лимфоцитов. Мононуклеарные клетки периферической крови больных с сочетанной инфекцией продуцируют более значительное количество фактора некроза опухолей (ФНО) под воздействием туберкулина, чем это отмечается у больных только туберкулезом или только ВИЧ-инфекцией, что способствует быстрому размножению ВИЧ. При сочетанной инфекции у больных отмечается более высокое содержание в сыворотке крови  $\beta_2$ -микроглобулина, суррогатного маркера активности ВИЧ-инфекции. Приведенные механизмы могут лежать в основе взаимного неблагоприятного влияния инфекций на их течение [3, 5, 15, 18, 21].

При туберкулезе на начальных стадиях ВИЧ-инфекции шейные, надключичные и подмышечные лимфоузлы значительно увеличены в размерах, со склерозом и гиалинозом капсулы, с большим количеством мелких и крупных казеозных очагов, с расплавлением. Наиболее типичными изменениями являются милиарные бугорковые высыпания в легких, печени, селезенке, а также значительно увеличены казеозно-измененные внутригрудные лимфоузлы (ВГЛЖ) и парааортальные лимфоузлы, с явлениями периаденита, уменьшением количества лимфоцитов в сохранившихся участках узлов. При поражении легких процесс локализуется преимущественно в средней и нижней долях, что свидетельствует о первоначальном специфическом поражении ВГЛЖ. Увеличенные ВГЛЖ спаяны в конгломераты, замещены казеозными массами, часто осложняются множественными бронхоnodулярными свищами. Обнаруживаются обширные участки казеозной пневмонии с острыми секвестрирующими полостями распада в пределах нескольких долей. Тромбеморрагические нарушения

наблюдаются в зоне пневмонии по периферии пневмонического фокуса – обширный отёк, полнокровие капиллярной сети с нарушением проницаемости сосудистой стенки. Просветы альвеол заполнены отёчной жидкостью, фибрином, клетками слущенного альвеолярного эпителия, множеством распадающихся нейтрофилов, многочисленными макрофагами, сидерофагами, лимфоцитами, плазмócитами. Кое-где встречаются единичные, рыхлые, мелкие, эпителиоидно-макрофагальные гранулемы или скопления беспорядочно расположенных эпителиоидных клеток. Типичные элементы грануляционной ткани отсутствуют вокруг участков казеозной пневмонии. В зоне воздушной легочной ткани определяются признаки дистресс-синдрома. В легочной ткани, в отдалении от основного участка поражения расположены казеозно-некротические очаги бронхо-легочной диссеминации, как без ограничения, так и ограниченные эпителиоидно-клеточной грануляционной тканью с единичными гигантскими клетками Пирогова–Лангханса, с заметной плазматизацией по периферии туберкулезных очагов [5, 11, 16, 18, 23].

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции обнаружено значительное обеднение ткани лимфоидными элементами, макрофагами и массивная нейтрофильная инфильтрация всех структур пораженных органов. Больные умирают от острого генерализованного гематогенного и лимфогематогенного туберкулеза с поражением многих органов острейшими сливными казеозно-некротическими очагами. Очаги крупные, местами сливные, неограниченные, с перифокальной пневмонией; представлены множеством распадающихся нейтрофилов, центральными участками расплавления ткани. Лимфоидная и эпителиоидно-клеточная реакции редуцированы, по периферии очагов встречаются скопления нейтрофилов, фибрин заполняет просветы альвеол. Казеозные гематогенные очаги располагаются в зоне перифокальной пневмонии с обильным выпотом фибрина и серозной жидкости, диапедезом эритроцитов. Сосуды микроциркуляторного русла расширенные, полнокровные, со стазом эритроцитов. В сосудах мышечного типа развивается экссудативно-некротический васкулит или тромбоваскулит. Казеозно-некротические очаги тотально поражают все доли обоих легких, однотипны по морфологическому строению, многие – с распадом и образованием многочисленных мелких

острых полостей. Лимфатические сосуды глубокой и поверхностной сети резко расширены, полнокровные, с множеством нейтрофилов в просвете. Отмечается казеозный панбронхит [5, 11, 16, 18, 23].

В этой стадии специфическая грануляционная ткань не ограничивает очаги гематогенной диссеминации. По периферии казеозно-некротических очагов обнаруживаются только отдельные рыхлые скопления моноцитов, эпителиоидов и единичные гигантские клетки типа симпластов, фагоцитирующие различные частицы. Гигантские клетки Пирогова–Лангханса обычно не определяются.

Как на ранних, так и на поздних стадиях отмечают значительное развитие соединительной ткани в интерстиции легкого и по ходу лимфатических путей. Вокруг отдельных туберкулезных очагов обнаружено формирование соединительной ткани, которая местами подвергается дезорганизации.

Лимфатические железы средостения и других органов подвергаются обширному гнойному перерождению с образованием каверн и свищей, формированием обширного периаденита.

Для терминального периода СПИД-ассоциированного туберкулеза характерно отсутствие типичного некроза; пораженные ткани быстро подвергаются массивному расплавлению и переполняются микобактериями туберкулеза, т. е. вместо казеозного коагуляционного некроза, характерного для типичной туберкулезной гранулемы, наблюдается колликвационный некроз [5, 11, 18, 23].

Массивные уплотнения легочной ткани обнаруживаются у половины умерших, но распад отмечается в 2 раза реже, чем у умерших от туберкулеза без СПИДа. Четкая тенденция к более значительному количеству МБТ в пораженных органах, сопровождающаяся выраженным ослаблением гистологических признаков специфического воспаления, рассматривается как наиболее характерная особенность морфологических проявлений туберкулеза при ВИЧ-инфекции [5, 11, 21, 23].

Если заражение ВИЧ произошло на фоне уже имевшегося туберкулезного поражения, то в легких обнаруживаются различной величины рубцы и старые инкапсулированные очаги казеоза; в некоторых из них определяется эндогенная реактивация процесса. Если же ВИЧ-инфекция предшествовала туберкулезу, то соединительнотканная реакция в легких менее выражена.

Гистологически при ВИЧ/СПИД-ассоциированном туберкулезе, по сравнению с поражением при туберкулезе, наблюдается преобладание альтеративно-экссудативных изменений при отсутствии продуктивного компонента воспале-

ния или минимальных его проявлениях: отсутствие признаков отграничения и организации очагов воспаления. На фоне истощения клеточного звена противотуберкулезной защиты, компенсаторно усиливаются реакции гуморального иммунитета. Это проявляется увеличением количества плазмочитов в составе гранулемы. Очаги имеют вид периваскулярных, гнойно-некротических фокусов, по периферии которых находятся единичные эпителиоидные клетки. Если для туберкулеза характерным признаком является наличие гигантских клеток Пирогова–Лангханса и лимфоидного вала, то в случае сочетанной инфекции эти элементы почти всегда отсутствуют. Кроме того, при ВИЧ/СПИД-ассоциированном туберкулезе гранулемы могут вовсе не выявляться, не характерно волнообразное течение: очаги имеют мономорфное строение (одинаковая давность процесса). Вместо гранулем наблюдается неспецифическое воспаление в виде моноклеарной инфильтрации интерстиция легких. В других случаях отсутствует и эта клеточная реакция, а МБТ расположены только в альвеолярных макрофагах, что свидетельствует о полном угнетении гиперчувствительности замедленного типа (негативная анергия). Поражение сосудов имеет вид специфического и неспецифического характера с выраженной экссудативной перифокальной реакцией, с преобладанием лейкоцитов в составе воспалительного инфильтрата и резким снижением макрофагов и лимфоцитов [5, 11, 18, 21, 23].

Принципы диагностики и лечения туберкулеза у больных с ВИЧ/СПИДом остаются теми же. Однако, в популяциях, где ВИЧ и туберкулез часто сочетаются, все звенья службы здравоохранения вынуждены справляться с огромным и нарастающим числом случаев туберкулеза, в результате чего возможны [1, 5, 10, 12, 15, 16]:

- гиподиагностика легочного туберкулеза среди лиц без бактериовыделения;
- гипердиагностика туберкулеза легких у лиц с положительными мазками мокроты на МБТ;
- позднее выявление туберкулеза и начало антимикобактериального лечения;
- неадекватная химиотерапия туберкулеза;
- низкая эффективность лечения;
- высокая смертность;
- частые случаи прекращения лечения из-за побочных реакций на лекарственные препараты;
- высокий процент рецидивов туберкулеза;
- рост частоты лекарственной устойчивости.

Тяжесть клинических проявлений туберкулезного процесса бывает тем большей, чем меньшее количество CD4-клеток циркулирует в периферической крови. Соответственно, по



мере падения количества *CD4*-лимфоцитов увеличивается частота внелегочных форм туберкулеза. Туберкулез, который развился на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, практически не отличается от клинических проявлений изолированного туберкулеза. На стадии СПИДа, вследствие выраженного иммунодефицита, процесс протекает атипично [3-5, 10, 12, 15, 16, 23, 26, 27].

Диагностика туберкулеза при атипичном течении затруднена, особенно, если в мокроте не выявляются МБТ. В сомнительных случаях необходимо проводить биопсию во время бронхоскопии или трансторакальную пункцию. Диагностическое значение имеет пункционная биопсия печени (находят специфические гранулемы).

Основными клиническими проявлениями туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции являются:

- астения;
- постоянная интермиттирующая лихорадка;
- длительный мучительный кашель;
- значительное снижение массы тела;
- диарея;
- увеличение лимфоузлов (преимущественно шейных и подмышечных, реже паховых, имеющих плотную консистенцию, бугристых, плохо смещающихся при пальпации).

Выраженность клинических проявлений туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом в значительной степени зависит от степени угнетения клеточного иммунитета. Примерно в половине всех случаев туберкулез опережает проявления СПИДа на 2 года и возникает ранее других возможных инфекций. При сочетанной инфекции выявлено преобладание интоксикационного синдрома, прогрессирующего снижения массы тела над плевро-бронхолегочными симптомами, а микобактерии обнаруживаются не только в легких, но и в костном мозге, печени, селезенке, лимфоузлах, почках и других органах [3-5, 8, 12, 15, 16, 23, 26, 27].

Легочные формы туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией, характеризуются [1,3-5, 8, 15, 16, 23, 26, 27]:

- нетипичной (нижнедолевой) локализацией процесса;
- невысокой частотой бактериовыделения и образования деструкций;
- частым сочетанием с поражением внутригрудных и периферических лимфатических узлов;
- поражением других органов.

На **начальной стадии** (ВИЧ-инфицирование), когда количество *CD4*-клеток больше 200 в 1 мм<sup>3</sup>, жалоб больные не предъявляют. Проявления туберкулеза могут быть самыми типичными и ничем не отличаться от клинической и рентгенологической картины у ВИЧ-

отрицательных больных. На этом этапе развития у больных доминируют обычные проявления преимущественно легочного туберкулеза. Развиваются верхнедолевые инфильтраты и реже – очаговые процессы, в половине случаев – с распадом. Клиника часто напоминает вторичный туберкулез легких, с выделением МБТ в мокроте. Специфическая терапия эффективна. Туберкулез излечивается. Но по данным Whalen *et al*, после перенесенного туберкулеза легких отмечено значительное ускорение течения самой ВИЧ-инфекции и достоверное уменьшение продолжительности жизни больных в связи с еще большим угнетением иммунитета [1, 3-5, 15, 16, 23, 27].

На стадии **собственно СПИДа**, когда развиваются оппортунистические инфекции, а количество *CD4*<sup>+</sup>-клеток находится в пределах 200-100 в 1 мм<sup>3</sup>, наряду с легочными поражениями (или вместо них) чаще обнаруживаются внелегочные локализации туберкулеза. Картина туберкулеза на этой стадии характеризуется:

- **выраженной длительной интоксикацией;**
- **наличием диффузных инфильтратов**, которые локализуются в верхних, средних и нижних отделах легких;
- **увеличением ВГЛЖ**, генерализованной лимфаденопатией;
- **наличием внелегочных поражений:** плевры, лимфатических желез, костного мозга, ЦНС, почек, печени;
- **гепатоспленомегалией;**
- **отрицательной реакцией на пробу Манту**, вследствие угнетения клеточного иммунитета более чем у 60 % пациентов.

Клиника напоминает первичный легочной туберкулез. Характерно то, что кашель и кровохарканье реже встречаются у больных с ВИЧ-инфекцией, чем без нее. В результате глубоких поражений иммунной системы развиваются наиболее тяжелые, остро прогрессирующие и распространенные процессы – милиарный туберкулез и менингиты, для которых характерно резкое снижение количества *CD4*<sup>+</sup>-лимфоцитов – до 100 в 1 мм<sup>3</sup> и ниже. Туберкулезные изменения легких у больных СПИДом отличаются более частым развитием прикорневой аденопатии, милиарных высыпаний, наличием преимущественно интерстициальных изменений и образованием плеврального выпота. В то же время у них достоверно реже поражаются верхние отделы легких, не столь часто формируются характерные для туберкулеза каверны и ателектазы. Нередко у больных СПИДом вместо милиарных высыпаний на рентгенограммах легких обнаруживаются диффузные сливающиеся инфильтративные изменения, протекающие по типу казеозной пневмонии. Весьма характерно

частое развитие туберкулезной бактериемии, которое у больных СПИДом часто осложняется септическим шоком с нарушением функций многих органов. Диагностика туберкулеза осложняется наличием вторичных заболеваний и оппортунистических инфекций, редким выявлением МБТ в мокроте [1, 3-5, 15, 16, 23, 27].

Особенностями рентгенологической картины туберкулёза лёгких у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом является значительная частота (до 30 % случаев) средне- и нижнедолевой локализации с:

- наличием двустороннего поражения за счёт обсеменения при очаговом и инфильтративном туберкулёзе лёгких;
- наличием мелких и средних по размерам, без склонности к слиянию и казеозному некрозу очагов при диссеминированных процессах;
- уменьшением частоты деструктивных изменений при всех клинических формах туберкулёза;
- значительным снижением фиброзно-склеротических изменений, в частности, фиброзно-кавернозного туберкулёза;
- частым сочетанием легочного туберкулёза с поражениями плевры и внутригрудных лимфатических желез.

Атипичные проявления рентгенологической картины туберкулёза лёгких наблюдаются в 1,5-2 раза чаще, чем у ВИЧ-отрицательных лиц, при ВИЧ-инфицировании и в 3-5 раз чаще – при заболевании СПИДом, [6, 13, 15, 16, 21, 23].

Нарушения питания еще больше изменяют клинко-рентгенологические проявления туберкулеза, а также способствуют развитию кандидоза, дерматитов и нейрофизиологических отклонений у больных с сочетанной инфекцией. Больные с сочетанной патологией чаще дают побочные реакции на лекарственные препараты, у них отмечаются другие проявления СПИДа и высокая смертность [1, 7, 14, 15, 16, 23, 27]. На поздних стадиях СПИДа, хотя изменения в легких имеют атипичный характер и прогноз неблагоприятный, всё же туберкулез не всегда бывает основной причиной смерти; летальный исход наступает вследствие присоединения оппортунистических инфекций [1, 15, 16, 23].

У больных с ВИЧ при присоединении туберкулеза часто развиваются осложнения:

- экссудативный плеврит;
- сердечная и легочная недостаточность;
- вторичное инфицирование с распадом и нагноением туберкулезных очагов;
- перитонит;
- свищи;
- плевропневмония;
- легочное кровотечение;
- нагноение;

- вскрытие лимфоузлов;
- отёк головного мозга.

При присоединении же ВИЧ к туберкулезу обычно развивается лишь легочная недостаточность [5, 12, 18, 23].

По различным данным, при сочетанной патологии встречаются следующие формы туберкулеза [3, 4, 8]:

- диссеминированный (36-68 %);
- фиброзно-кавернозный (5-14 %);
- инфильтративный (12 %);
- казеозная пневмония (1 %);
- генерализованные формы с поражением других органов (до 25 %).

Туберкулезный плеврит отличается злокачественным течением с повторным накоплением экссудата. С внелегочных форм туберкулеза, независимо от стадии ВИЧ-инфекции, выявляют патологию лимфатических желез (30-60%), почек, мозговых оболочек, кишечника, селезенки, печени, поджелудочной железы, мезентериальных лимфоузлов, перикарда, глаз. Туберкулез костно-суставной системы присоединяется позднее или вовсе не успевает развиваться вследствие быстрого развития прогрессирующей ВИЧ-инфекции [1, 8, 21].

Прослеживается следующая закономерность:

- у больных туберкулезом, при присоединении ВИЧ, преобладает фиброзно-кавернозный туберкулез;
- у ВИЧ-инфицированных, при присоединении туберкулеза, – острый милиарный туберкулез по типу сепсиса с поражением многих органов и систем;
- при одновременном же заражении ВИЧ и туберкулезом – инфильтративный туберкулез.

Диагностика туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции имеет определенные особенности в зависимости от стадии течения СПИДа и количества *CD4+*-лимфоцитов в крови больного.

В начальной стадии ВИЧ-инфекции развитие и течение туберкулеза легких практически ничем не отличается от специфического поражения у ВИЧ-отрицательных пациентов. При этом у взрослых развиваются типичные формы туберкулеза легких, с преобладанием инфильтративных процессов с распадом легочной ткани и бактериовыделением. Диагностика осуществляется на основании стандартных методов обязательного клинического обследования, состоящего из [3, 21, 24]:

- изучения жалоб и анамнеза пациента;
- объективного обследования;
- анализов крови и мочи;
- рентгена органов грудной клетки;
- трехкратного микроскопического исследования и посева мокроты на питательные среды;

- оценки внутрикожной реакции Манту с 2 ТЕ ППД-Л.

Трудности диагностики туберкулеза возникают во второй стадии и стадии развернутого течения СПИДа. Преобладание в этот период диссеминированных и внелегочных форм туберкулеза вместе с резким уменьшением числа случаев с распадом легочной ткани существенно уменьшает число больных, у которых в мокроте при микроскопии и посеве выявляются микобактерии туберкулеза. Однако, учитывая факт, что в этот период течения СПИДа практически у всех больных определяется микобактериемия, выявление возбудителя при микроскопии и посеве крови на питательные среды является важнейшим диагностическим критерием [3, 16, 21, 24].

С учетом высокой частоты внелегочных поражений у больных туберкулезом и СПИДом, немаловажная роль в диагностике отводится биопсиям лимфоузлов, селезенки, печени, костного мозга и других органов. В биоптатах более чем у 70 % пациентов удается обнаружить кислотоустойчивые бактерии. При морфологическом исследовании биоптатов нередко определяют признаки понижения реактивности при крайне слабом образовании гранул с преобладанием некрозов, причем более чем в половине случаев характерные для туберкулеза гранулемы отсутствуют.

Исследование туберкулиновой чувствительности по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л не имеет диагностическую значимость ввиду иммуносупрессии и анергии у данного контингента больных. Частая внелегочная локализация у больных туберкулезом и ВИЧ/СПИДом предполагает широкое применение в диагностически неясных случаях компьютерной томографии. В качестве дополнительного исследования рекомендуется использование метода иммуноферментного анализа (ИФА) для выявления противотуберкулезных антител и антигенов [5, 10, 12, 23].

Основные принципы лечения туберкулеза у больных ВИЧ/СПИД-ассоциированным туберкулезом заключаются в [9, 15, 16, 21, 24]:

- одновременном назначении 4-5 антимикобактериальных препаратов, согласно стандартным схемам, в зависимости от категории;
- одновременном и обязательном лечении оппортунистических инфекций, вызванных активизацией условно-патогенной микрофлоры.

Исследования по химиотерапии легочного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных подтвердили высокую ее эффективность – исчезновение МБТ в мокроте больных с ВИЧ-инфекцией происходит в те же сроки и столь же часто, как и у ВИЧ-отрицательных пациентов.

Однако данные о частоте закрытия полостей распада в легких, частоте и сроках развития рецидивов туберкулезного процесса противоречивы [14, 16, 22, 24].

Неэффективность лечения больных ВИЧ/СПИД-ассоциированным туберкулезом связана с большой распространенностью резистентных штаммов *M. tuberculosis* [14, 24]. Частое развитие лекарственной устойчивости МБТ у ВИЧ-инфицированных связывают с нарушениями противотуберкулезного иммунитета. Однако сама по себе ВИЧ-инфекция не рассматривается как этиологический фактор развития резистентности, хотя последняя четко и прямо коррелирует с распространенностью ВИЧ-инфекции и СПИДа. Обычно возникновение резистентности отражает неаккуратность лечения и нерегулярность приема препаратов данным контингентом больных. В значительной части случаев резистентность является результатом внутрибольничной инфекции, когда больные, госпитализированные по поводу симптомов иммунодефицита, заражаются уже устойчивыми формами возбудителя от других больных СПИДом, ранее лечившихся по поводу туберкулеза. Данный путь распространения инфекции прослежен во многих госпиталях и подтвержден методами молекулярной эпидемиологии.

Фармакокинетика изониазида, рифампицина и пиразинамида у ВИЧ-инфицированных больных ничем не отличается от ВИЧ-отрицательных больных туберкулезом. Однако, частота побочных реакций, преимущественно гепато- и гемотоксических, при сочетанной патологии наступает значительно чаще. Также следует отметить возможное развитие артралгий, увеита и другие побочные эффекты. Наиболее тяжелые побочные реакции у данной категории больных, вплоть до синдрома Стивенса–Джонса с летальным исходом, отмечены при применении режимов, содержащих тиацетазон.

Для лечения СПИДа и ВИЧ-инфекции в 1997 г. в практику был внедрен перспективный метод, называемый «тритерапия», который образно определяется как «путь к надежде». По данным CaESAR, «тритерапия», то есть, комбинация из трёх препаратов:

- криксиван;
- ретровир;
- эпивир, –

является самым эффективным методом лечения СПИДа и ВИЧ-инфекции: при тройной терапии у большинства больных наблюдались положительные результаты лечения.

Лечение больных ВИЧ/СПИД-ассоциированным туберкулезом регламентируется приказом МЗ Украины № 276 от 28.05.2008 [9]. Так как при сочетанной инфекции у большинства



больных туберкулёзом диагностируется III или IV стадия ВИЧ-инфекции, то, в соответствии с международными и национальной рекомендациями, на этих стадиях показана антиретровирусная терапия (АРВТ). При проведении противотуберкулёзной терапии у больных с I и II стадиями ВИЧ-инфекции не рекомендуется одновременное лечение двух инфекций – по возможности начало АРВТ откладывается.

Назначение АРВТ при туберкулёзе определяется следующими критериями:

- если при легочном туберкулёзе количество  $CD4^+$ -лимфоцитов составляет более 350 в  $1\text{ мм}^3$  крови, проводится плановый мониторинг содержания  $CD4$ -лимфоцитов, и АРВТ назначается в соответствии с протоколом лечения ВИЧ/СПИДа;

- при содержании  $CD4^+$ -лимфоцитов более 200 в  $1\text{ мм}^3$  крови, АРВТ назначается после завершения курса антимикобактериальной терапии;

- при содержании  $CD4$ -лимфоцитов в пределах 200-100 в  $1\text{ мм}^3$  крови, АРВТ назначается после завершения интенсивной фазы антимикобактериальной терапии, если количество  $CD4^+$ -лимфоцитов сохраняется ниже 200 в  $1\text{ мм}^3$  крови;

- при содержании  $CD4^+$ -лимфоцитов менее 100 в  $1\text{ мм}^3$  крови, АРВТ назначается через 2 недели после начала антимикобактериальной терапии.

Более высокая эффективность комплексной антиретровирусной и противотуберкулёзной терапии объясняется восстановлением и нормализацией иммунных реакций организма. Это сопровождается повышением количества  $CD4^+$ -лимфоцитов в крови и реверсией кожных туберкулиновых реакций. Нередко восстановление иммунитета клинически проявляется парадоксальными реакциями в виде обострений туберкулёзного процесса на фоне комплексного лечения. Они отражают устранение анергии и нормализацию воспалительной реакции на туберкулёзную инфекцию. В настоящее время назначение антиретровирусных препаратов становится необходимым элементом лечения туберкулёза с далеко зашедшими формами ВИЧ-инфекции [16, 18, 24].

Не установлено взаимовлияния на фармакокинетические параметры АРВТ и противотуберкулёзных препаратов. Однако, сочетание изониазида с диданозином, зальцитабином или ставудином может увеличить риск развития периферической полинейропатии. Наиболее значимые нежелательные лекарственные взаимодействия отмечаются между ингибиторами протеазы ВИЧ и рифампицином или рифабутин. Препараты рифабутин и, особенно, ри-

фампицин являются мощными активаторами системы цитохрома  $P-450$ , осуществляющей метаболизм ингибиторов протеазы. При терапии рифампицином необходимо с осторожностью включать в схему АРВТ препарат невирапин в связи с возможным увеличением частоты развития гепатотоксичности. При исключении из схем противотуберкулёзных препаратов рифампицина и рифабутина можно использовать антиретровирусные препараты всех групп, без какой-либо коррекции суточных доз.

Химиотерапия туберкулёза легких у ВИЧ-инфицированных больных СПИДом проводится по индивидуальным режимам, согласно данным лекарственной резистентности МБТ, и должна осуществляться в специализированных противотуберкулёзных учреждениях, где проводится централизованный контроль качества микробиологических исследований и имеется необходимый набор резервных противотуберкулёзных препаратов, таких как:

- канамицин (амикацин);
- протионамид (этионамид);
- фторхинолоны;
- циклосерин;
- капреомицин;
- ПАСК;
- рифабутин.

Однако традиционная терапия туберкулёза легких у больных в терминальной стадии СПИДа оказывается неэффективной, и прогноз остается неблагоприятным. Обычно эти больные умирают от различных инфекционных осложнений СПИДа (часто от пневмоцистной пневмонии); туберкулёз почти никогда не бывает главной причиной смерти [1, 5, 8, 11, 15, 16, 24].

Результаты лечения туберкулёза у большинства больных удовлетворительные. Улучшается общее состояние, увеличивается масса тела, исчезают признаки грибкового поражения кожи; хотя другие симптомы ВИЧ-инфекции и лабораторные показатели не изменяются. Больных выписывают для продолжения лечения в амбулаторных условиях. Неэффективное лечение объясняется запоздалым выявлением больных и крайне тяжелым течением туберкулёза на фоне СПИДа.

**Материалы и методы.** Объектом исследования были больные ВИЧ/СПИД-ассоциированным туберкулёзом лёгких (с наличием или без внелёгочных туберкулёзных процессов), находящихся на учёте в Центре СПИДа Запорожского областного совета и лечившиеся в противотуберкулёзных диспансерах г. Запорожья в 2005-2008 гг. Диагноз туберкулёза устанавливался на основании комплексного клиничко-рентгенологического, микробиологического, при необходимости – гистологического



исследований. Диагноз ВИЧ/СПИД-инфекции устанавливался на основании эпидемиологических и клинических данных и подтверждался выявлением антител к ВИЧ методом иммуноферментного анализа. СПИД констатировали при низком уровне в крови  $CD4^+$ -лимфоцитов (200 в  $1\text{ мм}^3$  крови и ниже), наличии вторичных заболеваний, их прогрессировании. Показатели иммунного статуса определяли в лаборатории Запорожского областного центра СПИДа. Т-лимфоциты-хелперы ( $CD4$ ) выявляли методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител.

Пациентов с ВИЧ/СПИД-ассоциированным туберкулёзом разделили на две группы:

- 1 группу составили 68 больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом лёгких,
- 2 группу – 33 больных со СПИД-ассоциированным туберкулёзом лёгких.

**Результаты.** Среди больных ВИЧ/СПИД-ассоциированным туберкулёзом лёгких преобладали лица молодого возраста – средний возраст составлял:

- в 1 группе –  $(32,6 \pm 1,8)$  года;
- во 2 группе –  $(36,3 \pm 2,4)$  года.

Среди пациентов обеих групп преимущественно наблюдались мужчины – 61,8 % и 78,8 %, соответственно.

Туберкулёз был выявлен:

- у всех больных СПИДом (100 %) – через 1-4 года наблюдения;
- у 36 (52,9 %) ВИЧ-инфицированных больных – в период наблюдения, в пределах от 0,5 до 5 и более лет с момента выявления антител к ВИЧ.

У 23 (33,8 %) ВИЧ-инфицированных больных одновременно были выявлены ВИЧ-инфекция и туберкулёз, а у 9 (13,3 %) больных ВИЧ-инфекция была определена в процессе лечения туберкулёза – через 1-3 месяца от начала лечения.

Среди больных с ВИЧ-инфекцией:

- туберкулёз лёгких впервые был выявлен у 63 (92,7 %) больных;
- рецидив туберкулёзного процесса – у трёх (4,4 %);
- хроническое течение наблюдалось у двух (2,9 %) больных.

У больных СПИДом впервые диагностированный туберкулёз лёгких отмечался во всех случаях (100 %).

В структуре клинических форм туберкулёза у ВИЧ-инфицированных отмечался:

- очаговый туберкулёз – в трёх (4,4 %) случаях;
- инфильтративный – в 39 (57,5 %);
- диссеминированный – в 22 (32,4 %);
- милиарный – в двух (2,9 %);

- туберкулома – в одном случае (1,4 %);
- фиброзно-кавернозный туберкулёз – в одном случае (1,4 %).

При этом, у 23 больных инфильтративным туберкулёзом и у 8 с диссеминированным наблюдались ограниченные процессы. Бактериовыделение отмечалось у 38 (55,9 %), наличие деструкций – у 31 (45,9 %).

При заболевании СПИДом структура клинических форм была несколько другой:

- инфильтративный туберкулёз наблюдался в 14 (42,5 %) случаях;
- диссеминированный – в 8 (24,2 %);
- милиарный – в 7 (21,2 %);
- казеозная пневмония – в 4 (12,1 %).

Наличие бактериовыделения наблюдалось у 12 (36,4 %), деструкций – у 11 (33,3 %).

При сочетанном легочном и внелегочном туберкулёзе определяли:

- милиарный процесс – в 9 (8,9%) случаях;
- сочетание туберкулёза лёгких и периферических лимфоузлов – в 24 (23,8 %) случаях;
- туберкулёз лёгких и экссудативный плеврит – в двух (1,9 %) случаях.

Бактериовыделение отмечалось у пациентов, преимущественно с казеозной пневмонией (100 %), фиброзно-кавернозным (100 %) и инфильтративным туберкулёзом лёгких (60,4 %), в меньшей степени – с диссеминированным туберкулёзом (36,7 %). Среди больных с милиарным туберкулёзом только двое (22,2 % от числа больных с милиарным процессом) являлись бактериовыделителями. При этом лишь у 31,1 % бактериовыделителей кислотоустойчивые палочки были выявлены бактериоскопическим методом.

У 14 (28,0 %) бактериовыделителей отмечалась первичная лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* к химиопрепаратам; была выявлена:

- монорезистентность – у 9 (64,3 % – от числа лиц с устойчивостью МБТ) больных, в том числе:

- 1) к изониазиду (*H*) – у двух (14,3 %);
- 2) к стрептомицину (*S*) – у семи (50,0 %);

- полирезистентность к *HS* – у четырёх (28,6 %);

- мультирезистентность к *HRS* – у одного больного (7,1 %).

При выявлении сочетанной патологии констатировано:

- тяжёлое состояние – у 16 (15,8 %);
- среднетяжёлое – у 11 (10,9 %);
- удовлетворительное – у 74 (73,3 %).

Дефицит массы тела от 10 до 20 % определялся у 67 (66,3 %).

Наиболее часто больные предъявляли жалобы на:

- слабость (93,1 %);
- лихорадку (86,1 %);
- потливость (68,3 %);
- кашель сухой (36,6 %);
- кашель с мокротой (51,5 %).

При аускультации выявлялись:

- измененные дыхательные шумы (68,3 %);
- хрипы (40,6 %).

Проба Манту была:

- у ВИЧ-инфицированных пациентов:

- 1) положительной – у 49 (72,1 %);
- 2) сомнительной – у 13 (19,1 %);
- 3) отрицательной – у 6 (8,8 %);

- у больных СПИДом

- 1) положительной у 14 (42,4 %);
- 2) сомнительной – у 5 (15,2 %);
- 3) отрицательной – у 13 (39,4 %);

в одном (3,0 %) случае наблюдалась гиперергическая реакция – папула 13 мм с везикуло-некротической реакцией.

В результате проведенного лечения бактериовыделение прекратилось у 56,5 % бактериовыделителей с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом лёгких, заживление деструкций наблюдалось у 70,8 % пациентов. При СПИД-ассоциированном туберкулезе лёгких абациллирование отмечалось в 40,0 % случаев, заживление деструкций – в 33,3 %. Положительная клинико-рентгенологическая динамика туберкулезного процесса наблюдалась в основном при очаговом, ограниченном инфильтративном и ограниченном диссеминированном туберкулезе лёгких, туберкулезе периферических лимфатических узлов у ВИЧ-инфицированных.

Смертность составила:

- среди больных ВИЧ/СПИД-ассоциированным туберкулезом – 21,8 % (умерло 22 больных);

- среди больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом лёгких – 13,2 %;

- среди больных СПИД-ассоциированным туберкулезом лёгких – 39,4 %.

Причиной смерти 68,2 % больных преимущественно послужило прогрессирование ВИЧ/СПИД-инфекции и присоединение другой, нетуберкулезной, патологии. Прогрессирование туберкулезного процесса стало причиной смерти 31,8 % больных. В первый год после выявления туберкулеза умерло 77,2 % ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом.

Следует отметить, что туберкулезная инфекция может протекать скрытно на фоне СПИДа. В качестве примера приводим клинический

случай.

Больной А, 31 года. В 1997 г. была выявлена положительная реакция на ВИЧ-инфекцию, взят на учёт в Центре СПИДа Запорожского областного совета. Проходил профилактические курсы антиретровирусной терапии. В 2002 г. впервые был выявлен диссеминированный туберкулез верхних долей лёгких без распада и с бактериовыделением. В результате проведенного лечения была достигнута положительная клинико-рентгенологическая динамика. С 2004 г. наблюдался по категории 5.1 с диагнозом: Остаточные изменения излеченного туберкулеза верхних долей лёгких с исходом в фиброз, интенсивные очаги. Курсы химиопрофилактики проходил 2 раза в год в 2004-2008 гг. В 2007 г. на основании данных содержания CD4+-лимфоцитов и концентрации вируса у больного установлен диагноз СПИДа.

В начале 2009 г. состояние ухудшилось – появились субфебрилитет, потливость, усилилась слабость, уменьшилась масса тела на 6 кг. Грудных жалоб не наблюдалось. Поступил для лечения в Центр СПИДа в январе 2009 г. При объективном исследовании со стороны органов дыхания патологических изменений не выявлено. В анализе мокроты трёхкратно кислотоустойчивые палочки не обнаружены. Содержание CD4+-лимфоцитов – 64/мм<sup>3</sup>. Проходил курс антиретровирусной терапии в течение месяца, однако положительной клинической динамики не наблюдалось. При рентгенологическом обследовании органов грудной полости от 23.02.09 – в верхних отделах обеих лёгких единичные плотные очаги с чёткими контурами на фоне ограниченного фиброза, корни лёгких несколько расширены, их структурность снижена (Рис. 1).

Был назначен курс химиопрофилактики туберкулеза – изониазид, рифампицин. После проведения химиопрофилактики в течение месяца температура нормализовалась, значительно уменьшились другие симптомы интоксикации. При рентгенологическом исследовании от 31.03.09 – в верхних отделах обеих лёгких сохраняются единичные плотные очаги с чёткими контурами на фоне ограниченного фиброза, корни лёгких несколько расширены, их структурность снижена (Рис. 2).

На основании клинико-рентгенологических данных установлен диагноз: РТБ (04.09) внутригрудных лимфатических узлов, Дестр –, МБТ –, М –, Гист 0, Кат 2, Ког 2 (2009). Назначен курс противотуберкулезной терапии по 2-й категории. В результате проведенного лечения отмечалась положительная клиническая (исчезновение симптомов интоксикации) и рентгенологическая динамика – на рентгенограмме от 05.06.09 в верхних отделах обеих лёгких сохраняются единичные плотные очаги с чёткими контурами на фоне ограниченного фиброза, отмечается уменьшение и увеличение структурности корней лёгких (Рис. 3).

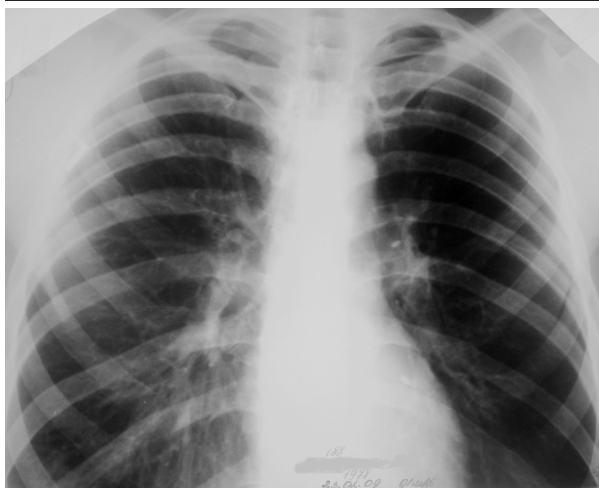


Рисунок 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной полости от 23.02.09

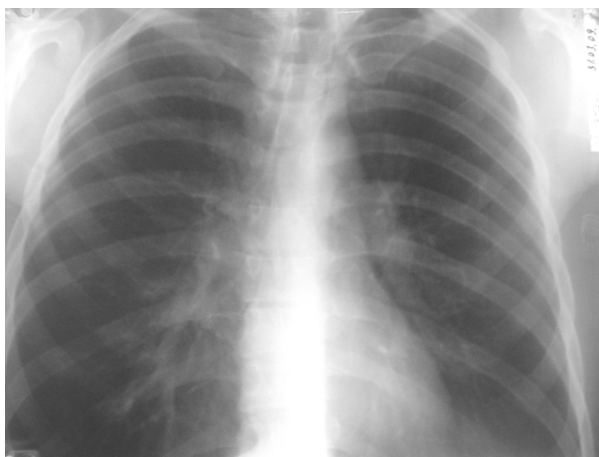


Рисунок 2. Обзорная рентгенограмма органов грудной полости от 31.03.09

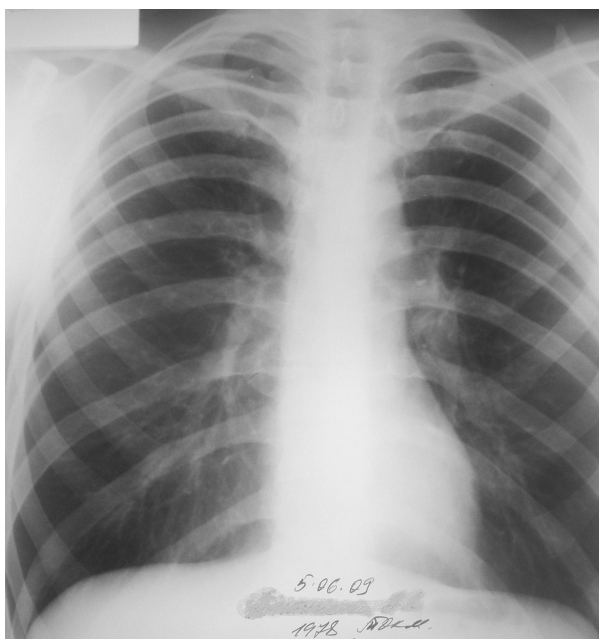


Рисунок 3. Обзорная рентгенограмма органов грудной полости от 5.06.09

## Выводы

1. В настоящее время отмечается высокая частота ВИЧ/СПИД-ассоциированного туберкулёза и возрастающие темпы её распространения.

2. Сложность диагностики туберкулёза у ВИЧ-инфицированных связана с нечастым выявлением МБТ бактериоскопическим методом (31,1 %), сходными клиническими проявлениями заболеваний, довольно частой атипичной локализацией процесса, уменьшением деструктивных изменений, изменённой чувствительностью к туберкулину.

3. Первичная лекарственная устойчивость МБТ у больных ВИЧ/СПИД-ассоциированным туберкулёзом наблюдается чаще, чем у ВИЧ-отрицательных лиц. Наиболее высокая частота первичной устойчивости МБТ наблюдается к стрептомицину.

4. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции преобладают инфильтративные и диссеминированные формы легочного туберкулёза, однако в 51,5 % случаев наблюдаются ограниченные процессы. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции и при СПИДе в основном наблюдаются остро прогрессирующие, распространённые формы туберкулёзного процесса – инфильтративный, диссеминированный и милиарный туберкулёз, казеозная пневмония.

5. Отмечается высокая летальность данной категории больных (21,8 %), причём в основном больные умирают на протяжении первого года после выявления туберкулёза. Более чем в  $2/3$  случаев причиной смерти является прогрессирование ВИЧ/СПИД-инфекции и присоединение нетуберкулёзной патологии.

6. У больных СПИДом возможно клиническое обострение туберкулёзного процесса, которое маскируется симптомами СПИДа, без рентгенологических признаков активности туберкулеза, что требует проведения длительной противотуберкулёзной терапии в полном объёме.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова К.И., Кокосов А.Н., Браженко Н.А. Туберкулез в период эпидемии ВИЧ/СПИДа и наркомании // Проблемы туберкулеза. – 2001. - № 2. – С. 61-65.
2. Динаміка захворюваності та смертності від туберкульозу до і під час епідемії: тенденції та регіональні особливості / Мельник В.М., Новожилова О.І., Приходьмо А.М., Сметаніна О.Р. // Украинский пульмонологический журнал. – 2006. - № 1. – С. 53-55.
3. Дяченко М.Ю. Туберкулез і СНІД // Український медичний альманах. – 2003. - № 1. – С. 174-176.
4. Зайцева С.И., Матвеева С.Л., Ющенко Л.П. Клиника и профилактика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных // Международный медицинский журнал. – 2002. - № 4. – С. 29-33.
5. Карачунский М.А. Туберкулез при ВИЧ-инфекции // Проблемы туберкулеза. – 2000. - № 1. – С. 47-51.
6. Леоненко О.М. Рентгенологічні особливості туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб та хворих на СНІД // Украинский пульмонологический журнал. – 2005. - № 1. – С. 16-20.
7. Мельник В.П., Світлична Т.Г. Захворюваність та летальність хворих на туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфікуванням та СНІДом // Украинский пульмонологический журнал. – 2006. - № 2. – С. 34-36.
8. М'ясников В.Г. Проблемы поєднання захворювання на СНІД та туберкульоз // Журнал АМН України. – 1998. - № 1. – С. 133-142.
9. Наказ МОЗ України № 276 від 28.05.2008 «Про затвердження клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на поєднанні захворювання – туберкульоз та ВІЛ-інфекцію».
10. Нечаева О.Б., Антонова Н.В. ВИЧ-инфекция и туберкулез // Здравоохранение Российской Федерации. – 2003. - № 2. – С. 33-35.
11. Патоморфологические изменения в легких при туберкулезе у умерших от ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа / Пархоменко Ю.Г., Ерохин В.В., Зюзя Ю.Р. и др. // Архив патологии. – 2007. - № 3. – С. 22-28
12. Процюк Р.Г. Особливості перебігу туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД // Украинский пульмонологический журнал. – 2007. - № 4. – С. 9-13.
13. Процюк Р.Г. Рентгенологічні особливості туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД // Украинский пульмонологический журнал. – 2009. - № 2. – С. 22-25.
14. Світлична Т.Г., Єфименко Л.В. Епідеміологічний нагляд та ефективність лікування хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз // Актуальні проблеми медицини та біології. – 2007. - № 1(35). – С. 182-187.
15. Течение туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией / Щелканова А.И., Кравченко А.В., Чуканов В.И. и др. // Терапевтический архив. – 2002. - № 11. – С. 46-49.
16. Туберкульоз, ВІЛ-інфекція/СНІД: За ред. В.Ф.Москаленка, Р.Г. Процюка. – К., Медицина, 2009. – 424 с.
17. Туберкульоз в Україні (аналітично-статистичний довідник за 1997-2007 роки). – К., 2008. – 76 с.
18. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом / Рахманова А.Г., Степанова Е.В., Романова Е.И., Евсеева И.Д. // Клиническая медицина. – 2003. - № 12. – С. 71-73.
19. Феценко Ю.І. Туберкульоз і СНІД – актуальна проблема сьогодення // Медичні перспективи. – 2000. - № 1. – С. 3-6.
20. Феценко Ю.І., Мельник В.П. Сучасні погляди на епідситуацію з туберкульозу в Україні // Украинский пульмонологический журнал. – 2007. - № 2. – С. 75-80.
21. Феценко Ю.І., Мельник В.Ф., Турченко Л.В. Туберкульоз, ВІЛ-інфекція та СНІД: навчальний посібник. – К.: Здоров'я, 2004. – 200 с.
22. Черенько С.О., Александріна Т.А. Епідеміологічний нагляд за ситуацією щодо захворюваності на туберкульоз та ВІЛ/СНІД в Україні // Український медичний часопис. – 2004. - № 3 (41). – С. 69-73.
23. Щелканова А.И., Кравченко А.В. Особенности течения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией // Терапевтический архив. – 2004. - № 4. – С. 20-24.
24. Якубовяк В., Коробицын А., Малахов К. Рекомендации по снижению заболеваемости туберкулезом среди населения с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. - № 4. – С. 40-63.
25. AIDS epidemic update. – UNAIDS/WHO, december 2003. – P. 3-28.
26. Apers L., Wijarajah C., Mutsvangwa J. Accuracy of routine diagnosis of pulmonary tuberculosis in an area high HIV prevalence // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – Vol. 8, No 8. – P. 945-951.
27. Galetti D. Tuberculosis as cofactor for the pathogenesis human immunodeficiency virus infection // TB and HIV. – 1997. – No 13. – P. 44-46.
28. Global tuberculosis control: WHO Report 2002. – Geneva, 2002. – 295 p.
29. Kirschner D. Epidemiology of AIDS tuberculosis // Theor. Popul. Biol. – 1999. – Vol. 55, No 1. – P. 94-109.